

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
9 octobre 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 03/082256 A2

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61K 31/00, 31/454, A61P 15/00

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR03/00964

(22) Date de dépôt international : 27 mars 2003 (27.03.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/03961 28 mars 2002 (28.03.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 avenue de  
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : ARNONE,  
Michèle [FR/FR]; 39, rue Baudelaire, F-31520 Ramonville  
St. Agne (FR).

(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;  
Sanofi-Synthelabo, 174 avenue de France, F-75013 Paris  
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF A CB1 CANNABINOID RECEPTOR ANTAGONIST FOR PRODUCING MEDICAMENTS WHICH ARE  
USEFUL FOR TREATING SEXUAL BEHAVIOUR PROBLEMS AND/OR FOR IMPROVING SEXUAL PERFORMANCES

(54) Titre : UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX CANNABINOÏDES CB1 POUR LA PREPARA-  
TION DE MEDICAMENTS UTILES POUR TRAITER LES DYSFONCTIONNEMENTS DES COMPORTEMENTS SEXUELS  
ET/OU AMELIORER LES PERFORMANCES SEXUELLES

(57) Abstract: The invention relates to the use of a CB1 cannabinoid receptor antagonist, especially rimonabant and  
N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide and the pharmaceutically acceptable salts  
and solvates thereof, for producing medicaments which are useful for treating sexual behaviour problems and/or for improving  
sexual performances.

(57) Abrégé : Utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB 1 en particulier le rimonabant et le N-pipéri-  
dino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide ainsi que leurs sels et leurs solvats pharmaceutique-  
ment acceptables pour la préparation de médicaments utiles pour traiter les dysfonctionnements des comportements sexuels et/ou  
améliorer les performances sexuelles.

WO 03/082256 A2

UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX CANNABINOÏDES  
CB<sub>1</sub> POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS UTILES POUR TRAITER LES  
DYSFONCTIONNEMENTS DES COMPORTEMENTS SEXUELS ET/OU AMELIORER  
LES PERFORMANCES SEXUELLES.

5

La présente invention concerne une nouvelle utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> ou récepteurs CB<sub>1</sub>. Plus particulièrement, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB<sub>1</sub> pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement des dysfonctionnements des comportements sexuels et/ou l'amélioration des performances sexuelles chez les mammifères, en particulier chez l'homme.

Des familles de composés ayant une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> ont été décrites dans plusieurs brevets et demandes de brevets, en particulier la demande WO 96/02248 qui décrit notamment des dérivés du benzofurane, les demandes de brevet WO 01/15609, WO 01/64633, WO 01/64634, WO 01/64632 relatives à des dérivés d'azétidine, la demande de brevet WO 01/70700 divulguent des dérivés du phénol.

De plus, le brevet européen EP-B-576 357, les demandes de brevets WO 01/29007 et WO 01/70700 décrivent des dérivés du pyrazole antagonistes des récepteurs CB<sub>1</sub> ; plus particulièrement, le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide dont la dénomination commune internationale est rimonabant, ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats, sont décrits dans le brevet européen EP-B-656 354 et par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Lett., 1994, 350, 240-244), comme antagonistes des récepteurs CB<sub>1</sub>. Un autre antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub>, dérivé du pyrazole est le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats qui sont décrits dans la demande de brevet EP-A-1 150 961.

Il est décrit que le rimonabant et ses sels qui sont des antagonistes des récepteurs des comportements aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> peuvent être utilisés pour le traitement des troubles de l'appétit et dans le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes. De plus, la demande internationale WO99/00119 divulgue l'utilisation des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> pour traiter les troubles de l'appétence, par exemple réguler les désirs de consommation, en particulier pour la consommation de sucres, de carbohydrates, d'alcool ou de drogues et plus généralement d'ingrédients appétissants.

On a maintenant trouvé que les antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> sont utiles dans le traitement des dysfonctionnements des comportements sexuels et/ou pour l'amélioration des performances sexuelles, chez les mammifères, en particulier chez l'homme.

5       Ainsi, la présente invention est relative à l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement des dysfonctionnements des comportements sexuels et pour l'amélioration des performances sexuelles. Des composés antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> particulièrement utiles pour l'utilisation selon l'invention sont les  
10       dérivés du pyrazole décrits dans les brevets et demandes de brevets cités ci-dessus et tout particulièrement le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats.

15       Pour son utilisation en tant que médicament, l'antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub>, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats, doit être formulé en composition pharmaceutique.

20       Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique ou locale, le principe actif peut être administré en particulier sous forme unitaire, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les pilules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration locale, intracaverneuse,  
25       transdermique, intramusculaire, intraveineuse.

30       Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif ou les principes actifs sont généralement formulés en unités de dosage. L'unité de dosage contient 0,5 à 300 mg, avantageusement de 1 à 60 mg, de préférence de 5 à 40 mg par unité de dosage, pour les administrations quotidiennes, une ou plusieurs fois par jour.

35       Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

De façon préférentielle, l'antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> est administré par la voie orale, en une prise unique.

Les effets d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> ont été testés sur des modèles de comportement sexuel.

5 En particulier, on a étudié le comportement sexuel du rat mâle naïf selon les modèles décrits dans la publication de M. Amone et al., (Behavioural Pharmacol., 1995, 6, 276-282.

10 Le rimonabant, administré aux doses 1, 3 et 10 mg/kg per os, chez le rat mâle naïf a provoqué une diminution significative des latences de montes et des latences d'intromissions. Ces résultats montrent l'effet stimulateur des performances sexuelles chez le rat mâle.

Les exemples suivants, non limitatifs, décrivent des exemples de compositions pharmaceutiques, utiles pour l'utilisation selon l'invention d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub>.

15 EXEMPLE 1 : gélule dosée à 5 mg de rimonabant.

Rimonabant micronisé	5,00 mg
Amidon de maïs	51,00 mg
Lactose monohydrate	99,33 mg
Polyvidone	4,30 mg
20 Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée	8,50 mg
Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
Stéarate de magnésium	1,70 mg

25 Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à  
EXEMPLE 2 : gélule dosée à 10 mg de rimonabant.

Rimonabant micronisé	10,00 mg
Amidon de maïs	51,00 mg
Lactose monohydrate	94,33 mg
30 Polyvidone	4,30 mg
Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée	8,50 mg
Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
Stéarate de magnésium	1,70 mg

35 Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à

170 mg

**EXEMPLE 3 : gélule dosée à 20 mg de N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide.**

	N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide micronisé	20,00 mg
5	Amidon de maïs	51,00 mg
	Lactose monohydrate	84,33 mg
	Polyvidone	4,30 mg
	Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
	Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée	8,50 mg
10	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
	Stéarate de magnésium	1,70 mg

---

Pour une gélule blanc opaque remplie à 170 mg

**EXEMPLE 4 : comprimé dosé à 10 mg de N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide.**

15	N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide micronisé	10,00 mg
	Amidon de maïs	50,00 mg
	Lactose monohydrate 200 mesh	211,50 mg
20	Hydroxypropylméthylcellulose 6 cP	9,00 mg
	Carboxyméthylamidon sodique	15,00 mg
	Laurylsulfate de sodium	1,50 mg
	Stéarate de magnésium	3,00 mg

Eau purifiée : Q.S.

---

25 Pour un comprimé terminé à 300 mg

**EXEMPLE 5 : comprimé dosé à 30 mg de rimonabant.**

	Rimonabant micronisé	30,00 mg
	Amidon de maïs	80,00 mg
	Lactose monohydrate 200 mesh	252,00 mg
30	Povidone K 30	12,00 mg
	Carboxyméthylcellulose sodique réticulée	20,00 mg
	Laurylsulfate de sodium	2,00 mg
	Stéarate de magnésium	4,00 mg

Eau purifiée : Q.S.

---

35 Pour un comprimé terminé à 400 mg

## REVENDICATIONS

- 5
1. Utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> pour la  
préparation de médicaments utiles pour traiter les dysfonctionnements des  
comportements sexuels et/ou améliorer les performances sexuelles.
  2. Utilisation selon la revendication 1 du rimonabant, de ses sels  
pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats.
  3. Utilisation selon la revendication 1 du N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-  
10 dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, de ses sels pharmaceutiquement  
acceptables et de leurs solvats.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35